



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200500

(11)

(B2)

/22/ Přihlášeno 02 11 76
/21/ /PV 6535-77/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 05 11 75 /P 25 49 568.5/
Německá spolková republika

(51) Int. Cl.³
C 07 D 211/90
A 61 K 31/44

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 11 82

(72) Autor vynálezu WEHINGER EGBERT, VELBERT, BOSSERT FRIEDRICH, HEISE AREND,
KAZDA STANISLAV, STOEPEL KURT, WUPPERTAL a VATER WULF, LEVERKUSEN /NSR/

(73) Majitel patentu BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN /NSR/

(54) Způsob výroby isobutylesteru 2,6-dimethyl-3-methoxykarbonyl-4-
-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-5-karboxylové kyseliny

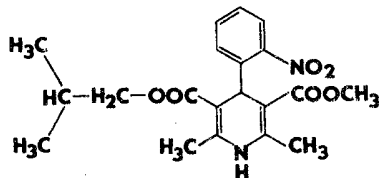
1

Vynález se týká způsobu výroby nového isobutylesteru 2,6-dimethyl-3-methoxykarbonyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-5-karboxylové kyseliny. Tato nová sloučenina má cenné farmakologické vlastnosti a hodí se jako koronární terapeutikum.

Bylo již známo, že diethylester 2,6-dimethyl-4-fenyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dikarboxylové kyseliny lze získat reakcí ethylesteru benzylidenacetocetové kyseliny s ethylesterem beta-aminokrotonové kyseliny nebo s ethylesterem acetocetové kyseliny s amoniakem [Knoevenagel, Ber. dtsh. chem. Ges. 31, 743 (1898)]. Dále je známo, že určité 1,4-dihydropyridiny mají zajímavé farmakologické vlastnosti [F. Bossert, W. Vater, Die Naturwissenschaften 58, 578 (1971)].

Dále je známo z DOS č. 2 117 571 a 2 117 573, že podobné dihydropyridiny se mohou používat jako koronární prostředky. Nově zjištěný intenzivní a dlouhotrvající koronární účinek sloučeniny podle vynálezu nebylo možno na základě dosavadního stavu techniky očekávat.

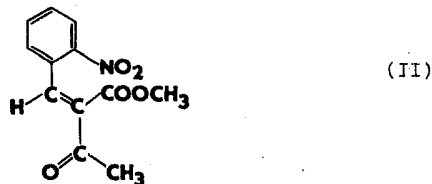
Nyní bylo zjištěno, že nový isobutylester 2,6-dimethyl-3-methoxykarbonyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-5-karboxylové kyseliny vzorce I



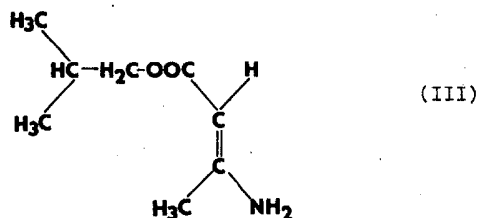
(I)

má velmi silný a dlouhotrvající koronární účinek.

Tato nová účinná látka ze vzorce I se podle vynálezu získá tím, že se methylester 2'-nitrobenzylidenacetocetové kyseliny vzorce II



nechá reagovat s isobutylesterem beta-aminokrotonové kyseliny vzorce III



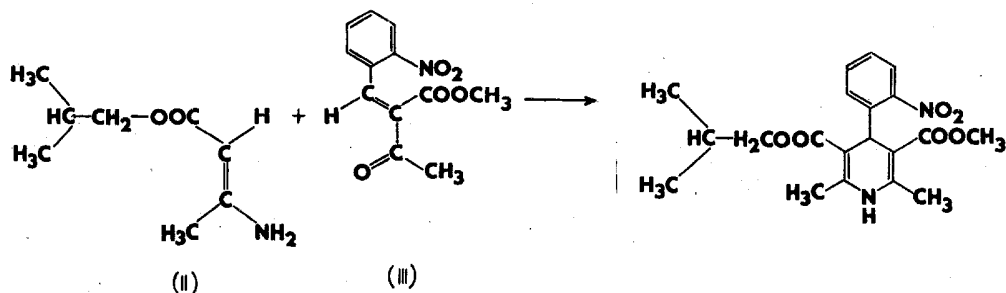
popřípadě v přítomnosti vody nebo inertního rozpouštědla.

Sloučenina vzorce I podle vynálezu vykazuje s překvapením zvláště silný koronární účinek.

V řadě derivátů 1,4-dihydropyridinu, které jsou podobnými sloučeninami a jsou známe ze stavu techniky, nebylo možno takovýto silný a dlouhotrvající koronární účinek, zvláště po enterální aplikaci, prokázat. Kromě toho je sloučenina podle vynálezu méně nestabilní na světle než odpovídající dihydropyridiny, které jsou známe ze stavu techniky. Tato sloučenina představuje co do těchto speciálních vlastností obohacení farmacie.

Sloučenina podle vynálezu má centrum chiralidy a může existovat ve stereoisomerních formách, které se vůči sobě chovají jako obraz a obraz v zrcadle (enantiomery, antipódy). Tyto sloučeniny se mohou opět vyskytovat v různých konfiguracích. Jak racemická forma, tak i antipódy jsou předmětem vynálezu.

Syntézu sloučeniny podle vynálezu lze znázornit následujícím reakčním schématem:



Sloučeniny vzorců II a III, používané jako výchozí látky jsou známé z literatury nebo se mohou vyrábět podle metod známých z literatury [lit.: Org. Reactions XV, 204 a další (1967); A. C. COPE, J. Amer. Chem. Soc. 67, 1017 (1945); a Houben-Weyl, Methoden der Organ. Chemie VII/4, 230 a další (1968)].

Při provádění postupu podle vynálezu se látky zúčastňující se reakce používají vždy v přibližně molárních množstvích.

Jako ředidla přicházejí v úvahu voda a všechna inertní organická rozpouštědla. K těm patří výhodně alkoholy jako ethanol, methanol, ethery jako dioxan, diethylether nebo ledová kyselina octová, pyridin, dimethylformamid, dimethylsulfoxid nebo acetonitril.

Reakční teploty se mohou měnit v širokém rozmezí. Obecně se pracuje při teplotách mezi asi 20 a 200 °C, výhodně při 50 až 120 ° a zejména při teplotě bodu varu rozpouštědla.

Reakce se může provádět při atmosférickém tlaku, avšak také při zvýšeném tlaku. Obecně se pracuje při atmosférickém tlaku.

Sloučenina podle vynálezu je látkou použitelnou jako léčivo. Tato sloučenina způsobuje při enterální nebo parenterální aplikaci značné a dlouhotrvající zvýšení myokardiálního prokrvení a může se tudíž používat k profylaxi a k léčbě ischemických chorob srdce, zejména tehdy, jestliže tyto choroby jsou kombinovány s vysokým krevním tlakem.

Nová účinná látka se může převádět známým způsobem na obvyklé prostředky, jako jsou tablety, kapsle, dražé, pilulky, granuláty, aerosoly, sirupy, emulze, suspenze a roztoky, za použití inertních netoxických farmaceuticky vhodných nosných látek nebo rozpouštědel. Přitom má být terapeuticky účinná sloučenina přítomna vždy v koncentraci od asi 0,5 do 90 hmotnostních procent z celkové hmotnosti směsi, tj. v množstvích, která jsou postačující k dosažení uvedených rozsahů dávek.

Tyto přípravky se vyrábějí například smísením účinných látek s rozpouštědly nebo/a nosnými látkami, popřípadě za použití emulgátorů nebo/a dispergátorů, přičemž například v případě použití vody jako ředidla se mohou jako pomocná rozpouštědla používat například organická rozpouštědla.

Jako pomocné látky lze uvést například: vodu, netoxická organická rozpouštědla, jako jsou například parafinické uhlovodíky (například ropné frakce), rostlinné oleje (například směs podzemnicového a sezamového oleje), alkoholy (například ethylalkohol, glycerin), glykoly (například propylenglykol, polyethylenglykol), pevné nosné látky, jako jsou například přírodní kamenné moučky (například kaolín, jíly, mastek, křída), syntetické kamenné moučky (například vysoce disperzní kyselina křemičitá, křemičitany), cukry (například třtinový cukr, mléčný cukr a hroznový cukr); emulgátory, jako neionogenní a anionické emulgátory (například polyoxyethylenestery mastných kyselin, polyoxyethylenethery mastných alkoholů, alkylsulfonáty a arylsulfonáty), dispergátory (například lignin, sulfitové odpadní louhy, methylcelulóza, škroby a polyvinylpyrrolidon) a lubrikátory (například hořečnatá sůl kyseliny stearové, mastek, kyselina stearová a natriumlaurylsulfát).

Aplikace se provádí obvyklým způsobem, výhodně enterálně nebo parenterálně, zejména perlinguálně nebo intravenózně.

V případě enterální aplikace mohou tablety samozřejmě kromě uvedených nosných látek obsahovat také přísady, jako je sodná sůl kyseliny citrónové, uhličitán vápenatý a dvojfosforečnan vápenatý spolu s různými přísadami, jako jsou škroby, výhodně bramborový škrob, želatina a podobně. Dále se mohou současně používat lubrikátory, jako je hořečnatá sůl kyseliny stearové, natriumlaurylsulfát a mastek, a to při zhotovování tablet. V případě vodných suspenzí nebo/a elixírů, které jsou zamýšleny pro orální aplikaci, se mohou k účinným látkám

kromě shora uvedených pomocných látek přidávat různé přísady zlepšující chuť nebo barvivo.

V případě parenterální aplikace se mohou používat roztoky účinných látek za použití vhodných kapalných nosných látek.

Obecně se ukázalo výhodným aplikovat při intravenózní aplikaci množství od asi 0,0001 mg/kg, výhodně asi 0,0005 až 0,01 mg/kg tělesné hmotnosti na den k dosažení účinných výsledků a při enterální aplikaci činí dávka asi 0,0005 až 10 mg/kg, výhodně 0,001 až 0,1 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Přesto může být popřípadě potřebné odchýlit se od uvedených množství, a sice v závislosti na tělesné váze pokusného zvířete, popřípadě na způsobu aplikace, avšak také na základě typu zvířete a jeho individuálního chování vůči medikamentu, popřípadě intervalu, ve kterém se aplikace provádí. Tak může být v některých případech dostačující použít menší dávku, než je shora uvedené minimální množství, zatímco v jiných případech se musí shora uvedená horní hranice překročit. V případě aplikace větším množstvím je možno doporučit rozdělit toto množství do několika jednotlivých dávek během dne. Pro aplikaci v humánní medicíně se předpokládají stejné rozsahy dávek.

Podle smyslu platí i zde shora uvedená pravidla.

K demonstraci účinku projevujícího se stimulací prokrvení srdečního svalu byla látka podle vynálezu aplikována psům a bylo měřeno myokardiální prokrvení pomocí elektromagnetického měřiče průtoku.

Látka podle vynálezu zvyšuje prokrvení srdce po intravenózní a enterální aplikaci. Zvláštní výhodou je její rychlá a úplná resorpce po perlinguální aplikaci, takže i při tomto způsobu aplikace je sloučenina podle vynálezu účinná ve velmi nízkých dávkách a její účinek je dlouhotrvající.

Výsledky pokusů na psu po sublinguální aplikaci jsou uváděny v následující tabulce:

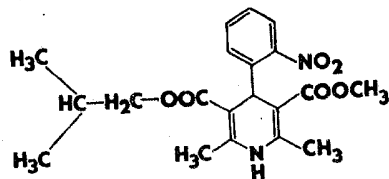
dávka mg/kg sublinguálně	zvýšení prokrvení srdečního svalu		snížení krevního tlaku v %
	0 %	poločas trvání účinku v min.	
0,003	23	100	0
0,01	46	133	5
0,1	142	184	13

Z výsledků je patrné, že sloučenina podle vynálezu zvyšuje v závislosti na dávkách prokrvení srdečního svalu, přičemž účinné dávky jsou překvapivě velmi nízké. Účinek látky podle vynálezu nastupuje po sublinguální aplikaci v několika minutách a trvá vždy podle dávky 2 až 6 hodin (v tabulce je jako přesnější měřítko trvání účinku uveden poločas trvání účinku). Současně vyvolává tato látka mírné a rovněž dlouhotrvající snížení krevního tlaku, což při léčbě koronárních chorob představuje zpravidla další výhodu.

Sloučenina podle vynálezu je tudíž vhodná k profylaxi a k léčbě akutních a chronických ischemických chorob srdce v nejširším smyslu. Tato látka se může používat jako prostředek k prevenci a léčbě potíží spojených s anginou pectoris a k léčbě stavů po srdečním infarktu. Zvláště vhodná je sloučenina podle vynálezu k terapii takových případů, při kterých je některá ze shora uvedených srdečních chorob kombinována s vysokým krevním tlakem.

Příklad ilustrující způsob výroby účinné látky

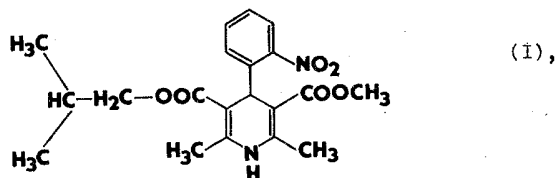
Isobutylester 2,6-dimethyl-3-methoxykarbonyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-5-karboxylové kyseliny vzorce



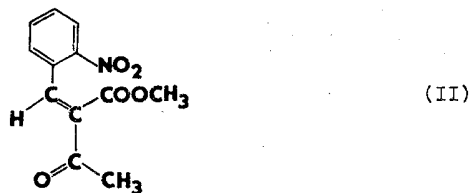
12,5 g (50 mmol) methylesteru 2'-nitrobenzylidenacetocetové kyseliny se zahřívá společně s 7,85 g (50 mmol) isobutylesteru beta-aminokrotonové kyseliny v 80 ml ethanolu 20 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi se rozpouštědlo oddestiluje ve vakuu, pevný zbytek se rozetře s etherem, odfiltruje se a překrystaluje se z ethanolu. Bod tání 140 až 142 °C, výtěžek: 14,5 g (74 %).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

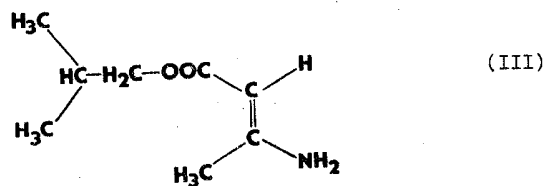
Způsob výroby isobutylesteru 2,6-dimethyl-3-methoxykarbonyl-4-(2'-nitrofenyl)-1,4-dihydropyridin-5-karboxylové kyseliny vzorce I,



vyznačující se tím, že se methylester 2'-nitrobenzylidenacetocetové kyseliny vzorce II



nechá reagovat s isobutylesterem beta-aminokrotonové kyseliny vzorce III



popřípadě v přítomnosti vody nebo inertního rozpouštědla.